

Relationship between serum vitamin D level and severity of rheumatoid arthritis

M. Abbasi*

SA. Farzam**

Z. Yazdi***

A. Akbari****

*Assistant Professor of Rheumatology, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

**Assistant Professor of Pathology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

***Assistant Professor of Occupational Medicine, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

****General Physician, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

*Abstract

Background: Vitamin D plays an important role in regulating the immune system and recent studies have suggested a relation between serum vitamin D levels and autoimmune diseases including Rheumatoid Arthritis (RA).

Objective: The aim of this study was to investigate the association of serum vitamin D level and severity of RA.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 153 patients with RA who were not taking vitamin D supplementation referred to Boali Sina Hospital in Qazvin, during 2012. Disease and pain severity were assessed by the disease activity score 28 (DAS28) and the Visual Analogues Scale (VAS), respectively. Serum levels of vitamin D and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) were determined for all the participants. Data were analyzed using independent T-test, Chi-square test and Pearson correlation coefficient.

Findings: Vitamin D deficiency was found in 105 (68.6%) patients. According to DAS28 scores, 86 (56.2%), 33 (21.5%) and 34 (22.2%) patients were categorized as low, moderate and high disease activity, respectively. A significant negative correlation was found between serum vitamin D levels and disease severity according to DAS28. Similarly, a significant negative correlation was found between pain intensity according to VAS scores and serum ESR levels.

Conclusion: With regards to the results, vitamin D deficiency is prevalent among patients with RA. Furthermore, there is a negative correlation between vitamin D and the disease severity.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Vitamin D Deficiency, Disease Severity

Corresponding Address: Zohreh Yazdi, Metabolic Diseases Research Center, Bou-Ali Sina Hospital, Bou-Ali Sina Ave., Qazvin, Iran

Email: dr.zyazdi@yahoo.com

Tel: +98- 912-2817831

Received: 23 Apr 2013

Accepted: 24 Aug 2013

ارتباط بین سطح ویتامین D سرم با شدت بیماری آرتریت روماتوئید

دکتر آناهیتا اکبری****

دکتر زهره یزدی***

دکتر سید امیر فرزام**

دکتر مهناز عباسی*

* استادیار روماتولوژی مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین
 ** استادیار آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
 *** استادیار طب کار مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین
 **** پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، خیابان بوعلی سینا، مرکز آموزشی- درمانی بوعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین
 تلفن ۰۹۱۳۲۸۱۷۸۳۱

Email: dr.zyazdi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۲/۶/۲

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۳

* چکیده

زمینه: ویتامین D می‌تواند نقش مهمی در تنظیم سیستم ایمنی بدن داشته باشد و مطالعه‌های اخیر ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و بیماری‌های اتوایمیون از جمله آرتریت روماتوئید را مطرح کرده‌اند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و شدت بیماری آرتریت روماتوئید انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۱ بر روی ۱۵۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه‌کننده به بیمارستان بوعلی سینای قزوین که مکمل ویتامین D مصرف نمی‌کردند، انجام شد. شدت بیماری با استفاده از معیار DAS28 (Disease Activity Score 28) و شدت درد بیماران با استفاده از (Visual Analogues Scale) VAS ارزیابی شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی، مجذور کای و همبستگی پیرسون تحلیل شدند.

یافته‌ها: کمبود ویتامین D در ۱۰۵ بیمار (۶۸/۶٪) گزارش شد. بیماران براساس نتایج DAS28 تعداد ۸۶ نفر (۵۶/۲٪) در گروه خفیف، ۳۳ نفر (۲۱/۵٪) در گروه متوسط و ۳۴ نفر (۲۲/۲٪) در گروه شدید بیماری قرار گرفتند. همبستگی منفی آماری معنی‌داری بین سطح سرمی ویتامین D با شدت بیماری برحسب DAS28 و همچنین سطح ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) سرم و میزان درد بیماران براساس معیار VAS دیده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شایع است و بین میزان سطح سرمی ویتامین D و شدت بیماری ارتباط معنی‌دار معکوس وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: آرتریت روماتوئید، کمبود ویتامین D، شدت بیماری

* مقدمه

دخالت دارند.^(۴۳) در سال‌های اخیر توجه روزافزونی به نقش ویتامین D به عنوان عامل ایجادکننده آرتریت روماتوئید شده است. ویتامین D نقش مهمی در متابولیسم استخوان بازی می‌کند و همچنین تنظیم‌کننده سیستم ایمنی است. بعضی مطالعه‌ها نشان‌دهنده نقش بالقوه این ویتامین در پیشگیری از بیماری‌های اتوایمیون هستند، ولی اطلاعات فعلی برای اثبات یک رابطه معنی‌دار بین

بیماری آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن سیستمیک و با علت ناشناخته است. وجه مشخصه آن سینوویت التهابی مداومی است که به صورت متقارن مفاصل محیطی را درگیر می‌کند.^(۲۹)

آرتریت روماتوئید یک بیماری با اتیولوژی چند عاملی است که عوامل ژنتیک و غیر ژنتیک مثل عفونت‌ها، هورمون‌ها و علل محیطی در استعداد ابتلا به بیماری

این بیماری‌ها از جمعیت طبیعی متفاوت باشد. به بیان دیگر مقدار ویتامین D مورد نیاز برای کفایت سیستم ایمنی از مقدار مورد نیاز برای هموستاز کلسیم استخوانی متفاوت باشد.^(۱۴،۱۳)

یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی بیماران آرتریت روماتوئید تازه تشخیص داده شده ثابت کرد که تجویز مکمل ویتامین D موجب تسکین بیش‌تر درد بیماران نسبت به گروه شاهد شد.^(۱۵) در مطالعه‌ای دیگر بر روی موارد تازه تشخیص داده شده آرتریت روماتوئید و لوپوس، ارتباطی بین میزان دریافت غذایی ویتامین D با نسبت خطر ایجاد بیماری به دست نیامد.^(۱۶) با توجه به اطلاعات متناقض، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و شدت بیماری آرتریت روماتوئید انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه مقطعی بر روی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان بوعلی سینای قزوین طی شش ماهه دوم سال ۱۳۹۱ انجام شد. تمام بیماران (۱۵۳ نفر) طبق نظر متخصص روماتولوژی براساس معیارهای تجدید نظر شده کالج روماتولوژی آمریکا مبتلا به آرتریت روماتوئید اثبات شده بودند.^(۱۶) معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: مصرف ویتامین D در ۶ ماه اخیر، ابتلا به سندرم‌های سوءجذب، اسهال طولانی مدت، سابقه جراحی‌های دستگاه گوارش، بدخیمی‌ها، دریافت خون در ۶ ماه اخیر و درمان‌های دارویی ضد تشنج.

شرح کاملی در مورد مطالعه به تمام بیماران داده شد و بیمارانی که رضایت شخصی داشتند وارد مطالعه شدند. همچنین به همه بیماران گفته شد که در صورت تمایل هر زمان می‌توانند از مطالعه خارج شوند. از بیماران نمونه خون برای اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D و ESR گرفته شد. اندازه‌گیری سطح ویتامین D توسط کیت اکبری شرکت Roche و به روش الکتروکمیومینسانس

سطوح هورمون و بروز بیماری‌های اتوایمیون ناکافی است.^(۵) این ویتامین تمایز سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T پیش التهابی مثل T helper 1, T helper 17 را مهار می‌کند و یک عامل تنظیم‌کننده ایمنی مهم در بیماری‌های روماتیسمی است که از طریق گیرنده‌اش با تنظیم سلول‌های سیستم ایمنی اکتسابی و ذاتی، به عنوان یک مهارکننده پاسخ‌های التهابی عمل می‌کند.^(۶،۳) همچنین موجب کاهش تولید اینترلوکین ۲ و اینترفرون آلفا توسط سلول‌های CD4 و کاهش تولید آنتی‌بادی و اتو آنتی‌بادی توسط سلول‌های B Cell می‌شود.^(۷) ویتامین D از طریق اتصال به گیرنده‌اش یعنی VDBP Protein vitamin D binding (تکثیر سلولی، تولید ایمنوگلوبولین و آزاد شدن سیتوکین‌ها را مهار می‌کند. به طوری که در یک مطالعه بر روی ۲۶۷ بیمار روماتوئید در مقایسه با ۱۶۰ شاهد اسپوندیلیت آنکیلوزانت و ۱۶۰ شاهد سالم، میزان بروز VDBP به طور معنی‌داری در غشای سینوویال بیماران روماتوئید کاهش یافت و از این طریق هم ممکن است ویتامین D در روند آرتریت در آرتریت روماتوئید دخالت داشته باشد.^(۸) مطالعه‌های اخیر ارتباط بین کمبود ویتامین D با تعدادی از بیماری‌های اتوایمیون را نشان داده‌اند؛ از جمله دیابت شیرین وابسته به انسولین، مولتیپل اسکلروز، بیماری‌های التهابی روده و لوپوس اریتماتوی سیستمیک.^(۹،۵) مطالعه‌ای نشان داد که دریافت مقادیر بالاتر ویتامین D با خطر پایین‌تر ایجاد آرتریت روماتوئید ارتباط دارد و برعکس.^(۱۰) اخیراً ارتباط معکوس بین سطوح ویتامین D و میزان فعالیت بیماری در آرتریت روماتوئید، لوپوس و آرتریت‌های التهابی گزارش شده است و به نظر می‌رسد اثرات ضدالتهابی ویتامین وابسته به مقدار آن است.^(۱۱،۱۲)

در مطالعه‌ای بر روی ۱۱۸ بیمار روماتوئید، بین اعداد DAS28 و سطوح سرمی ویتامین D ارتباط معکوس دیده شد.^(۴) از سوی دیگر توجه به این نکته ضروری است که مقدار ویتامین D مورد نیاز ممکن است در بیماران دچار بیماری‌های اتوایمیون یا در افراد در معرض خطر

انجام شد. سطح سرمی ویتامین D بالاتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان طبیعی در نظر گرفته شد. میزان فعالیت بیماری براساس معیار DAS28 (Disease Activity Score 28) تعیین شد. جهت محاسبه DAS28 از تعداد مفاصل دارای تورم، تعداد مفاصل دارای حساسیت موضعی، عدد سدیمانتاسیون (Erythrocyte sedimentation rate) و سلامت عمومی استفاده می‌شود.^(۱۷) برای ارزیابی و تعیین میزان درد بیماران از معیار VAS استفاده و از بیماران خواسته شد تا میزان درد خود را از دیدگاه خودشان در یک معیار ده درجه‌ای علامت بزنند. صفر به معنی فقدان درد و عدد ده به معنی درد بسیار شدید بود. اعداد به دست آمده توسط DAS28 به صورت زیر و براساس معیارهای تقسیم‌بندی بین‌المللی تفسیر شدند:

۰/۰۰۲ < DAS 28 ≤ 3.2 به معنی فعالیت خفیف بیماری
3.2 < DAS 28 < 5.1 به معنی فعالیت متوسط بیماری
DAS 28 ≥ 5.1 به معنی فعالیت شدید بیماری.

همچنین برای ارزیابی میزان عملکرد و کارایی بیماران از معیار طبقه‌بندی عملکردی (فانکشنال کلاس) براساس آخرین بازبینی معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا استفاده شد که در سایر مطالعه‌های انجام شده در ایران نیز از این دو معیار استفاده شده است.^(۱۸و۱۹)

داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS ۱۰ و آزمون‌های تی، مجذور کای و همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل و P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

* یافته‌ها:

از ۱۵۳ نفر بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مورد بررسی، تعداد ۱۲۳ نفر (۸۰/۴ درصد) زن و ۳۰ نفر (۱۹/۶ درصد) مرد بودند. میانگین سنی بیماران 50.8 ± 13.3 سال (محدوده ۲۳ تا ۸۷ سال) و میانگین مدت زمان ابتلا به بیماری 5.4 ± 4.5 سال بود. از نظر میزان عملکرد تعداد ۱۳۹ نفر (۹۰/۸ درصد) در طبقه عملکردی I و ۱۴ نفر (۹/۲ درصد) در طبقه عملکردی II قرار داشتند. میانگین

جدول ۱- مقایسه شدت‌های مختلف بیماری براساس DAS28 در بیماران با و بدون کمبود ویتامین D

سطح ویتامین D	شدت بیماری برحسب DAS28		
	شدید	متوسط	خفیف
کم‌تر از طبیعی (۱۰۵ نفر)	۲۶ (۲۴/۷٪)	۲۲ (۲۰/۹٪)	۵۷ (۵۴/۳٪)
طبیعی (۴۸ نفر)	۸ (۱۶/۶٪)	۱۱ (۲۲/۹٪)	۲۹ (۶۰٪)
جمع	۳۴ (۲۲/۲٪)	۳۳ (۲۱/۵٪)	۸۶ (۵۶/۲٪)

سطح سرمی ویتامین D و سطح ESR سرم، ارتباط معکوس بین این دو وجود داشت و با افزایش سطح سرمی ویتامین D سطح سرمی ESR کاهش پیدا می‌کرد ($P = -0.5$ و $P = 0.02$). همچنین در بررسی همبستگی بین سطح ویتامین D و شدت درد براساس VAS نیز ارتباط معکوس وجود داشت و با کاهش سطح سرمی ویتامین D درد بیش‌تری در بیماران دیده می‌شد ($P = -0.4$ و $P = 0.006$).

بین تعداد مفاصل دردناک و تعداد مفاصل متورم با سطح سرمی ویتامین D بیماران ارتباط آماری معنی‌داری دیده شد. به این صورت که بیماران با سطح سرمی ویتامین D کم‌تر از طبیعی، با احتمال بیش‌تری تعداد مفاصل دردناک بیش‌تر از ۳ عدد و تعداد مفاصل متورم بیش‌تر از ۳ عدد داشتند (جدول شماره ۲).

سطح ویتامین همراه با ۰/۳ کاهش در میزان فعالیت بیماری روماتوئید براساس DAS28 و ۲۵ درصد کاهش در پروتئین واکنشی C بود.^(۱۲)

در مطالعه‌ای بر روی ۱۹ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، اثرات مصرف خوراکی ۲ میکروگرم در روز آلفا کلسیدیلول به مدت ۳ ماه بررسی و اثرات مثبت آن در ۸۹ درصد بیماران نشان داده شد. ۴۵ درصد بهبود کامل بیماری و ۴۴ درصد اثرات رضایت بخشی را نشان دادند. فقط دو نفر از بیماران تغییری نشان ندادند که در آن‌ها نیز علامت جدیدی مشاهده نشد.^(۲۴) علت این اثرات مطلوب را می‌توان بهبود در کاهش تراکم استخوان بیماران آرتریت روماتوئید که طی مراحل بیماری ایجاد شده است دانست. این کاهش تراکم در صورت عدم درمان موجب افزایش آسیب‌پذیری افراد به بروز بیماری می‌شود.^(۲۶،۲۵،۲۰ و ۳) از سوی دیگر می‌توان پیشنهاد کرد که آلفا کلسیدیلول ماده تنظیم کننده ایمنی قوی و در عین حال با فعالیت افزایش دهنده کلسیمی نسبتاً پایین است. اثرات ایجاد شده توسط این دارو از قبیل اثر بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوزیس) هم می‌تواند علت بهبودی در بیماران باشد. بنابراین می‌توان از این دارو در کنار سایر درمان‌های آرتریت روماتوئید استفاده کرد.^(۲۴ و ۳) در مجموع نتایج این مطالعه تأییدکننده نقش کمبود ویتامین D در تشدید بیماری روماتوئید است و توصیه می‌شود مطالعه‌های دیگری به منظور بررسی تأثیر تجویز ویتامین D در کاهش فعالیت بیماری انجام شود.

* سپاس‌گزاری:

این مقاله حاصل پایان‌نامه مقطع پزشکی عمومی دانشگاه علوم پزشکی قزوین است، بدین‌وسیله از مسؤولین دانشکده پزشکی قزوین می‌شود.

جدول ۲- مقایسه تعداد مفاصل دردناک و تعداد مفاصل متورم در بیماران با و بدون کمبود ویتامین D

سطح سرمی ویتامین D	تعداد مفاصل دردناک		سطح معنی‌داری	تعداد مفاصل متورم		سطح معنی‌داری
	کم‌تر از ۳	بیش‌تر از ۳		کم‌تر از ۳	بیش‌تر از ۳	
کم‌تر از طبیعی (۱۰۵ نفر)	۸۸ (۸۳/۸٪)	۱۷ (۱۶/۲٪)	۰/۰۰۳	۹۱ (۸۶/۷٪)	۱۴ (۱۳/۳٪)	۰/۰۰۱
طبیعی (۴۸ نفر)	۴۱ (۸۵/۴٪)	۷ (۱۴/۶٪)		۴۳ (۸۹/۶٪)	۵ (۱۰/۴٪)	

* بحث و نتیجه‌گیری:

در این مطالعه کمبود ویتامین D (کم‌تر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) در نزدیک به ۷۰ درصد بیماران روماتوئید آرتریت گزارش شد. همچنین ارتباط معکوسی بین سطح سرمی ویتامین D با شدت بیماری برحسب DAS28 و همچنین سطح ESR سرم و میزان درد بیماران براساس معیار VAS دیده شد. فراوانی کمبود ویتامین D در بیماران روماتوئید در مطالعه‌های مختلف از ۳۰ تا ۶۵ درصد گزارش شده است.^(۲۰ و ۱۹ و ۲) مطالعه‌های همه‌گیرشناسی اخیر غلظت ویتامین D مورد نیاز برای حفظ متابولیسم مناسب در بدن، استخوان‌ها و سایر بافت‌ها را بین ۳۰ تا ۴۰ نانوگرم در میلی‌لیتر ذکر کرده‌اند.^(۲۲ و ۲۱ و ۳) در مطالعه حاضر فقط ۴۸ نفر سطح سرمی معادل با این عدد داشتند و این موضوع نشان‌دهنده این است که این بیماران به دوزهای مکمل این ویتامین نیاز دارند.

در این مطالعه ارتباط معکوسی بین سطح سرمی ویتامین D با شدت فعالیت بیماری براساس DAS28 وجود داشت. همچنین بیمارانی که سطح سرمی پایین‌تر ویتامین D داشتند تعداد مفاصل متورم و دردناک بیشتری داشتند. هر چند در بعضی مطالعه‌ها ارتباطی بین فعالیت بیماری و سطح ویتامین گزارش نشده است،^(۱۵ و ۵) ولی در بیش‌تر مطالعه‌هایی که در این زمینه انجام شده نتایج مشابهی به دست آمده است.^(۱۰ و ۱۱ و ۲۳) در مطالعه پتل و همکاران سطح سرمی ویتامین D با فعالیت بیماری ارتباط داشت و هر ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش در

1. Baker JF, Mehta NN, Baker DG, et al. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2012 Oct; 125 (10): 1036.e9-1036.e15
2. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012 Dec; 12 (2): 127-36
3. Azzeh FS. Relationship between vitamin D and rheumatoid arthritis disease. *Pakistan Journal of Nutrition* 2012; 11 (3): 293-300
4. Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2006 Nov-Dec; 24 (6): 702-4
5. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008 Apr; 67 (4): 530-5
6. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Mar; 48 (3): 210-2
7. Oelzner P, Muller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid. *Calcif Tissue Int* 1998 Mar; 62 (3): 193-8
8. Yan X, Zhao Y, Pan J, et al. Vitamin D-binding protein (group-specific component) has decreased expression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Jul-Aug; 30 (4): 525-33
9. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing disease? A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40 (6): 512-31
10. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004 Jan; 50 (1): 72-7
11. Cutolo M, Osta K, Uprus M, et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007 Nov; 7 (1): 59-64
12. Patel S, Farragher T, Berry J, et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Jul; 56 (7): 2143-9
13. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, Vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: Mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002 Dec; 95 (12): 787-96
14. Mark BL, Carson JA. Vitamin D and autoimmune disease- implications for practice from the multiple sclerosis literature. *J Am Diet Assoc* 2006 Mar; 106 (3): 418-24
15. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1, 25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naïve early rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2011 Oct; 14 (4): 332-9
16. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 Mar; 31 (3): 315-24
17. Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010 May-Jun; 28 (3 Suppl 59): S18-27
18. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology

* مراجع:

- 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992 May; 35 (5): 498-502
19. Salesi M, Farajzadegan Z, Karimifar M. Is vitamin D effective on the disease activity index (DAS28) in rheumatoid arthritis? *J Isfahan University Med Sci* 2011; 29 (129): 180-7
20. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, et al. Association between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Clinical & Laboratory Sciences* 2004; 34 (4): 423-6
21. Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Nov; 47 (11): 1617-21
22. Jones BJ, Twomey PJ. Issues with vitamin D in routine clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Sep; 47 (9): 1267-8
23. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: Prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (6): R216
24. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999 Jul-Aug; 17 (4): 453-6
25. Margues CD, Dantas AT, Fragozo TS, Duarte AL. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Rheumatol* 2010 Jan-Feb; 50 (10): 67-80
26. Varena M, Manara M, Cantatore FP, et al. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-Hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Sep-Oct; 30 (5): 714-9